

10/516944

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2004 年 1 月 22 日 (22.01.2004)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2004/006960 A1(51) 国際特許分類:  
47/10, 47/14, 9/06, 9/08, 9/12, 9/70

A61K 47/34,

(KURAZUMI, Toshiaki) [JP/JP]; 〒286-0011 千葉県成田市 玉造 7-1 5-5 7 Chiba (JP).

(21) 国際出願番号:

PCT/JP2003/008400

(74) 代理人: 小野 信夫, 外(ONO, Nobuo et al.); 〒101-0024 東京都千代田区神田和泉町 1-1 3-1 水戸部ビル 4 階 Tokyo (JP).

(22) 国際出願日:

2003 年 7 月 2 日 (02.07.2003)

(25) 国際出願の言語:

日本語

(26) 国際公開の言語:

日本語

(30) 優先権データ:

特願2002-206565 2002 年 7 月 16 日 (16.07.2002) JP

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): エスエス製薬株式会社 (SSP CO., LTD.) [JP/JP]; 〒103-8481 東京都中央区日本橋浜町 2 丁目 1 2 番 4 号 Tokyo (JP).

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 鳴井 隆 (NARUI, Takashi) [JP/JP]; 〒285-0817 千葉県佐倉市大崎台 4-1 2-4 Chiba (JP). 大道 克裕 (OMICHI, Katsuhiko) [JP/JP]; 〒338-0832 埼玉県さいたま市桜区西堀 4-1-1-4 O 6 Saitama (JP). 岡田 実 (OKADA, Minoru) [JP/JP]; 〒270-1323 千葉県印西市木下東 4-7-2 O Chiba (JP). 倉住 敏明

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: TRANSDERMAL ABSORPTION PREPARATION

(54) 発明の名称: 経皮吸収製剤

(57) Abstract: It is intended to disclose a transdermal absorption promoting composition characterized by containing the following components (a), (b) and (c) and a transdermal absorption preparation containing the following components (a), (b), (c) and (d): (a) propylene glycol (b) a polyol fatty acid ester (c) lauromacrogol (d) drug. Thus, it is possible to provide a safe and stable transdermal absorption promoting composition not only exhibiting an effect of promoting transdermal absorption but also making even a drug, which has a relatively high lipophilic nature and poor transdermal absorbability, highly skin-permeable and showing a favorable texture in using; and a transdermal absorption preparation containing the same together with a drug.

(57) 要約: 次の成分 (a)、(b) および (c) を含有することを特徴とする経皮吸収促進組成物および次の成分 (a)、(b)、(c) および (d) を含有することを特徴とする経皮吸収製剤が開示されている。(a) プロピレングリコール (b) ポリオール脂肪酸エステル (c) ラウロマクロゴール (d) 薬剤 これにより単に経皮吸収促進効果を示すだけでなく、比較的親油性の高い薬剤で経皮吸収性が良好でなかったものにも優れた皮膚透過性を示し、使用感に優れ、安全で安定な経皮吸収促進組成物およびこれと薬剤とを含有する経皮吸収製剤を提供することができる。

WO 2004/006960 A1

## 明細書

### 経皮吸収製剤

#### 5 技術分野

本発明は、新規な経皮吸収促進組成物および経皮吸収製剤に関し、更に詳細には、比較的親油性の高い生理活性を有する物質（薬剤）の経皮吸収を促進させる経皮吸収促進組成物およびこれと薬剤とを含有する経皮吸収製剤に関する。

#### 10 背景技術

一般に、薬剤を投与方法としては、経口的な投与、経皮的な投与、注射による投与等が挙げられる。経口的に薬剤を投与する場合には、薬剤によっては肝臓における初回通過効果により生体内利用能が低くなったり、消化管に対する副作用等の問題が生じる場合がある。また、患者の病態によっては経口的に薬剤を投与することが困難な場合もある。一方、注射による投与は、患者に苦痛を与えることがあり、また、投与を受けるには基本的には医療機関に出向く必要があると共に、用いる注射器の取り扱いも煩雑であるという問題がある。そこで、これらの投与法に代え、投薬の簡便さ等の利点から薬剤を経皮的に投与することが注目されてきている。

20 しかし、薬剤を経皮的に投与する場合は、皮膚表面の角質層が薬剤吸収に対するバリアー機能を持つため透過性が低いという基本的な問題がある。特に、薬剤の分子量が大きいものや、薬剤の水溶性が高いものは、皮膚への透過性が低下すると言われている。

上記の理由から、薬剤を効果的に経皮吸収させるには、何らかの方法で薬剤の  
25 経皮吸収性を促進させることが必要不可欠であるとされており、この問題を解決するために、エイゾン（Azone：1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オン）、

メントール、ピロリドンやテルペン類を、単独もしくは組み合わせて経皮吸収促進剤とすることが検討されている。

しかしながら、上記のような経皮吸収促進剤は、その効果は未だ十分でなく、必ずしも全ての薬剤に経皮吸収促進効果を示すものではなかった。また、経皮吸収促進効果を示しても、製剤化した際に不快なおいやべたつきがあったり、使用感が劣っていたり、皮膚への刺激が強かったりするものが多かった。更に、経皮吸収促進剤自体の安定性が悪かったり、薬剤の安定性を損ねたりする場合もあった。

本発明は、上記した問題の解決を目的とするものであり、単に経皮吸収促進効果を示すだけでなく、比較的親油性の高い薬剤で経皮吸収性が良好でなかったものにも優れた皮膚透過性を示し、使用感に優れ、安全で安定な経皮吸収促進組成物およびこれと薬剤とを含有する経皮吸収製剤を提供することを課題とするものである。

## 15 発明の開示

本発明者等は、前記課題を解決するため、鋭意研究を重ねた結果、プロピレングリコール、ポリオール脂肪酸エステルおよびラウロマクロゴールを含有する経皮吸収促進組成物が薬剤の皮膚透過性を著しく増大させることを見出した。また、この経皮吸収促進組成物に薬剤を配合した経皮吸収製剤は、薬剤の経皮吸収性が極めて優れ、安定性・使用感に優れ、且つ皮膚への刺激が少ないことを見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は次の成分（a）、（b）および（c）を含有することを特徴とする経皮吸収促進組成物を提供するものである。

（a）プロピレングリコール

（b）ポリオール脂肪酸エステル

（c）ラウロマクロゴール

また、本発明は次の成分（a）、（b）、（c）および（d）を含有することを特徴とする経皮吸収製剤を提供するものである。

（a）プロピレングリコール

（b）ポリオール脂肪酸エステル

5 （c）ラウロマクロゴール

（d）薬剤

### 図面の簡単な説明

第1図は、実施例1および比較例1～3の各液から採取したラット皮膚を透過した塩酸ロペラミドの累積量と時間との関係を示す図面である。

第2図は、実施例2および比較例4～6の各軟膏から採取したラット皮膚を透過した薬剤の累積量と時間との関係を示す図面である。

### 発明を実施するための最良の形態

15 本発明の経皮吸収促進組成物（以下、単に「本発明組成物」という）において、成分（a）として使用されるプロピレングリコールは、通常、本発明組成物の1～99質量%、好ましくは4～95質量%、更に好ましくは、10～90質量%（以下、単に「%」という）の範囲で配合する。

また、本発明組成物の成分（b）である、ポリオール脂肪酸エステルは、ポリ  
20 オールと脂肪酸のエステルであり、モノエステルであってもジエステルであっても良い。このポリオール脂肪酸エステルを構成するポリオールとしては、エチレングリコール、プロピレングリコール、ブチレングリコール、グリセリン、ソルビタン、テトラグリセリン等が挙げられ、また、脂肪酸としては、カプリル酸、カプリン酸、オクタン酸、イソオクタン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミ  
25 チン酸等の飽和脂肪酸が挙げられる。このポリオール脂肪酸の具体例としては、モノカプリル酸エチレングリコール、モノイソオクタン酸エチレングリコール、

モノカプリル酸プロピレングリコール、ジカプリル酸プロピレングリコール、ジカプリン酸プロピレングリコール、モノカプリル酸グリセリン、モノカプリル酸ソルビタン、モノカプリル酸テトラグリセリンなどを挙げることができ、これらは、単独あるいは2種以上を混合して用いても良い。

- 5      この成分（b）は、上記した成分（a）のプロピレングリコールと相溶性があるものが好ましく、例えば、モノカプリル酸エチレングリコール、モノイソオクタン酸エチレングリコール等が好ましいものとして挙げられ、特に好適な例としては、モノカプリル酸プロピレングリコールが挙げられる。

- 10      更に、本発明組成物の成分（c）である、ラウロマクロゴールも成分（a）のプロピレングリコールと相溶性のあるものが好ましい。このものは、特に限定されるものではないが、酸化エチレン付加モル数2～25、好ましくは2～9のラウリルエーテルである。

- 15      本発明組成物の成分（a）、（b）および（c）の含有割合は、重量比で成分（a）1に対して、成分（b）および成分（c）の合計が0.01～99であり、好ましくは0.05～25、更に好ましくは0.1～9であり、成分（b）および成分（c）の配合割合は、重量比で成分（b）1に対して、成分（c）が0.1～10であり、好ましくは0.25～4、更に好ましくは0.5～2である。

- 20      本発明組成物は、常法に従い、上記成分（a）、（b）および（c）を十分に混合、均一化することにより製造され、これに薬剤を配合することにより、優れた経皮吸収特性を得ることができる。

一方、本発明の経皮吸収製剤（以下、単に「本発明製剤」という）は、上記成分（a）、（b）および（c）と共に成分（d）として薬剤を配合することにより調製される。

- 25      本発明製剤で、成分（d）として用いられる薬剤は、本発明組成物と併用することにより経皮吸収促進作用が見られるものであれば特に限定されないが、比較的親油性の高い薬剤が好ましい。ここでいう、比較的親油性が高い薬剤とは、製

剤中に配合した薬剂量の一部または全部が成分（a）のプロピレングリコールに溶解するような薬剤であり、従来公知の薬剤あるいは新たに合成・半合成・抽出した薬剤の中から適宜選択して用いることができる。

このような薬剤としては、例えばプレドニゾロン、ヒドロコルチゾン等のステロイド系抗炎症剤、インドメタシン、ジクロフェナク等の非ステロイド系抗炎症剤およびそのエステル誘導体、ジフェンヒドラミン等の抗ヒスタミン剤、塩酸イソプレナリン等の中枢神経作用薬、エストラジオール等のホルモン剤、フロセミド等の降圧剤、ジギトキシン等の強心剤、リン酸ジソピラミド等の抗不整脈用剤、塩酸トラゾリン等の冠血管拡張剤、リドカイン等の局所麻酔剤、アセトアミノフェン等の鎮痛剤、塩化スキサメトニウム等の筋弛緩剤、クロトリマゾール等の抗真菌剤、フルオロウラシル等の抗悪性腫瘍剤、塩酸タムスロシン等の排尿障害剤、ジアゼパム等の抗てんかん剤、メシル酸プロモクリプチン等の抗パーキンソン病剤、ニコチン等の禁煙補助剤、更にはビタミン類、プロスタグランジン類等が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

15 本発明製剤の成分（d）の配合量は、薬剤の種類、剤形などによって異なるが、本発明製剤に対し、通常0.01～10%の範囲にあり、好ましくは0.05～5%、更に好ましくは0.1～3%の範囲である。

本発明製剤を調製するにあたり、薬剤に対する本発明組成物の配合量は、薬剤の種類、製剤への薬剤の配合量や製剤の剤形等によって異なるが、本発明製剤に  
20 対し、1～99.99%、好ましくは2～99.9%、更に好ましくは5～99%の範囲である。

また、本発明製剤の剤形は、特に限定されず、薬剤を皮膚から吸収させる種々の剤形とすることができる。このような剤形の具体例としては、軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤、ゲル状クリーム剤、液剤、ローション剤、エアゾール剤、リニメント剤、  
25 プラスター剤、パップ剤、リザーバー型パッチ等が挙げられる。

本発明製剤は、常法により上記成分（a）～（d）に、製造する剤形に必要な

製剤成分、すなわち基剤、補助剤、添加剤などを必要に応じて組み合わせることにより製造することができる。

例えば、軟膏剤を製造する場合には、上記成分(a)～(d)の他、ワセリン、マクロゴール等の軟膏基剤、パラフィン、軽質無水ケイ酸、界面活性剤等の補助剤、ジブチルヒドロキシトルエン、エデト酸ナトリウム等の安定剤、および必要に応じてpH調整剤等を含有せしめれば良い。

また、ゲル剤を製造する場合には、上記成分(a)～(d)の他、エチルアルコール、イソプロピルアルコール等の低級アルコール、精製水、カルボキシビニル重合体、エチルセルロース等のゲル化剤、トリエタノールアミン等の中和剤等を含有せしめれば良く、クリーム剤の場合には、上記成分(a)～(d)に、ミリスチン酸エステル、パルミチン酸エステル等の高級脂肪酸エステル、流動パラフィン等の炭化水素類、精製水、ポリオキシエチレンアルキルエーテル類等の乳化剤等を含有せしめれば良い。

更に、ゲル状クリーム剤の場合には、上記成分(a)～(d)に、ミリスチン酸エステル、パルミチン酸エステル等の高級脂肪酸エステル、流動パラフィン等の炭化水素類、精製水、ポリオキシエチレンアルキルエーテル類等の乳化剤、カルボキシビニル重合体等のゲル化剤とジイソプロパノールアミン等の中和剤等を含有せしめれば良く、液剤の場合には、上記成分(a)～(d)に、液状高級脂肪酸、植物油等を含有せしめれば良い。

更にまた、ローション剤の場合には、上記成分(a)～(d)を、エチルアルコール、イソプロピルアルコール等の低級アルコールおよび／または精製水に溶解、乳化または懸濁させれば良く、また、リニメント剤の場合、上記成分(a)～(d)と、低級アルコール、脂肪油等を組み合わせれば良い。

一方、エアゾール剤の場合には、例えば、上記液剤、ローション剤あるいはリニメント剤と液化石油ガス等の噴射剤をエアゾール容器に充填することにより製造することができる。また、プラスター剤の場合、エチレン酢酸ビニル系粘着剤、

スチレン・イソプレン・スチレンブロック共重合体等の基剤中に上記成分（a）～（d）を含有せしめることにより、パップ剤の場合は、ポリアクリル酸部分中和物、ポリアクリル酸ナトリウム等で形成する膏体中に上記成分（a）～（d）を含有させることにより製造することができる。更にまた、リザーバー型パッチ

5 の場合は、低級アルコール、精製水、水溶性高分子、脂肪族アルコール、パラフィン類、シリコン類等で構成される薬剤貯蔵層に、上記成分（a）～（d）を配合することにより製造することができる。

本発明製剤の好ましい態様の一例としては、基本的に成分（a）～（d）より構成される、均一な溶液状の製剤が挙げられる。また、本発明製剤の好ましい態

10 様の別の例としては、成分（a）～（d）と、油性基剤とからなる油性軟膏剤ないしクリーム剤が挙げられる。

これらの本発明製剤は皮膚に適用することにより、製剤中の薬剤の経皮吸収を促進させることができる。また、特に本発明製剤は、従来の吸収製剤では経皮吸収させることが難しかった比較的親油性が高い薬剤の経皮吸収を促進することが

15 できる。

本発明組成物が経皮吸収を促進させる作用機構の詳細は解明されていないが、ポリオール脂肪酸エステルあるいはラウロマクロゴールが皮膚角質層のバリアー能を低下させ、それ自身が皮膚角質層へ分配して角質層脂質と相互作用する際、プロピレングリコールに溶解した薬剤も一緒に作用し、相乗的に促進効果が得ら

20 れたのではないかと推定される。

## 実施例

以下、本発明を実施例を用いて更に詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に何ら制約されるものではない。

### 実施例 1



モノカプリル酸プロピレングリコール、ポリオキシエチレン（２）ラウリルエーテルおよびプロピレングリコールを、それらの重量比で１：１：８となるよう混合し、経皮吸収促進組成物とした。この経皮吸収促進組成物 ９ 重量部に対し、塩酸ロペラミド １ 重量部を溶解し、均一な溶液とした。

5

#### 比較例 １

プロピレングリコール ９ 重量部に塩酸ロペラミド １ 重量部を溶解し、均一な溶液とした。

10 

#### 比較例 ２

モノカプリル酸プロピレングリコールとプロピレングリコールを、それらの重量比で １：９ に混合し、経皮吸収促進組成物とした。この経皮吸収促進組成物 ９ 重量部に対し、塩酸ロペラミド １ 重量部を溶解し、均一な溶液とした。

15 

#### 比較例 ３

ポリオキシエチレン（２）ラウリルエーテルとプロピレングリコールを、それらの重量比で １：９ に混合し、経皮吸収促進組成物とした。この経皮吸収促進組成物 ９ 重量部に対し、塩酸ロペラミド １ 重量部を溶解し、均一な溶液とした。

20 

#### 試験例 １

##### 皮膚透過試験（１）：

HWY／S I c 系雄性ラット（９週齢）の背部から採取した皮膚を、３７℃の水を循環させたフランチ型拡散セル（適用面積：２．８３ｃｍ<sup>２</sup>）に装着し、レシーバー（真皮）側に生理食塩水 １７ｍｌ を入れ、マグネチックスターラーにより攪拌しておいた。ドナー（角質層）側に実施例 １ および比較例 １～３ の液をそ  
25 れぞれ ２８μｌ 適用した。レシーバー中の溶液を経時的に採取して、その中の塩

酸ロペラミド濃度を高速液体クロマトグラフィーにより測定し、ラット皮膚を透過した塩酸ロペラミドの量を求めた。

実施例 1 および比較例 1 ～ 3 の各液からラット皮膚を透過した塩酸ロペラミドの累積量と時間との関係を図 1 に示す。図 1 から明らかなように、プロピレングリコール、モノカプリル酸プロピレングリコールおよびポリオキシエチレン (2) ラウリルエーテルを含有する実施例 1 は、プロピレングリコールのみの比較例 1、プロピレングリコールとモノカプリル酸プロピレングリコールを含有する比較例 2、プロピレングリコールとポリオキシエチレン (2) ラウリルエーテルを含有する比較例 3 のいずれよりも高い皮膚透過性が認められた。

10

#### 実 施 例 2

リドカイン 1 重量部をプロピレングリコール 10 重量部に溶解し、次いでこれにモノカプリル酸プロピレングリコール 4 重量部、ポリオキシエチレン (2) ラウリルエーテル 4 重量部、ソルビタンセスキオレエート 5 重量部、パラフィン 4 重量部を加えて溶解し、更に軽質無水ケイ酸 1.5 重量部、白色ワセリン 70.5 重量部を加えて軟膏を調製した。

15

#### 比 較 例 4

リドカイン 1 重量部をプロピレングリコール 10 重量部に溶解し、次いでこれにソルビタンセスキオレエート 4 重量部、パラフィン 3 重量部を加えて溶解し、更に白色ワセリン 82 重量部を加えて軟膏を調製した。

20

#### 比 較 例 5

リドカイン 1 重量部をプロピレングリコール 10 重量部に溶解し、次いでこれにモノカプリル酸プロピレングリコール 3.5 重量部、ソルビタンセスキオレエート 4 重量部、パラフィン 3 重量部を加えて溶解し、更に白色ワセリン 78.5

25

重量部を加えて軟膏を調製した。

#### 比較例 6

リドカイン 1 重量部をプロピレングリコール 10 重量部に溶解し、次いでこれ  
5 にポリオキシエチレン (2) ラウリルエーテル 4 重量部、ソルビタンセスキオレ  
エート 4 重量部、パラフィン 3 重量部を加えて溶解し、更に白色ワセリン 78 重  
量部を加えて軟膏を調製した。

#### 試験例 2

10 皮膚透過試験 (2):

HWY/S1c 系雄性ラット (9 週齢) の背部から採取した皮膚を、37℃の  
水を循環させたフランツ型拡散セル (適用面積: 2.83 cm<sup>2</sup>) に装着し、レシ  
ーバー (真皮) 側に生理食塩水 17 ml を入れ、マグネチックスターラーにより  
攪拌しておいた。ドナー (角質層) 側に実施例 2 および比較例 4 ~ 6 の軟膏をそ  
15 れぞれ 28 mg 適用した。レシーバー中の溶液を経時的に採取して、その中のリ  
ドカイン濃度を高速液体クロマトグラフィーにより測定し、ラット皮膚を透過し  
たリドカインの量を求めた。

実施例 2 および比較例 4 ~ 6 の各軟膏からラット皮膚を透過した薬剤の累積量  
と時間との関係を図 2 に示す。図 2 から明らかなように、プロピレングリコール、  
20 モノカプリル酸プロピレングリコールおよびポリオキシエチレン (2) ラウリル  
エーテルを含有する実施例 2 は、プロピレングリコールのみの比較例 4、プロピ  
レングリコールとモノカプリル酸プロピレングリコールを含有する比較例 5、プ  
ロピレングリコールとポリオキシエチレン (2) ラウリルエーテルを含有する比  
較例 6 のいずれよりも高い皮膚透過性が認められた。

25

産業上の利用可能性

本発明の経皮吸収促進組成物およびこれと薬剤とを含有する経皮吸収製剤は、単に経皮吸収促進効果を示すだけではなく、比較的親油性の高い薬剤で経皮吸収性が良好でなかったものにも優れた皮膚透過性を示し、使用感に優れ、安全で安定なものである。

- 5 従って、本発明の経皮吸収促進組成物およびこれと薬剤とを含有する経皮吸収製剤は、様々な薬剤を経皮的に投与するのに有用なものである。

### 請求の範囲

1. 次の成分（a）、（b）および（c）を含有することを特徴とする経皮吸収促進組成物。

5           （a）プロピレングリコール  
            （b）ポリオール脂肪酸エステル  
            （c）ラウロマクロゴール

- 10           2. 成分（b）および（c）が、成分（a）と相溶性のあるものである請求項第1項記載の経皮吸収促進組成物。

- 15           3. 成分（a）、（b）および（c）の含有割合が、重量比で成分（a）1に対して、成分（b）および（c）の合計が0.01～99であり、成分（b）および（c）の配合割合が、重量比で成分（b）1に対して、成分（c）が0.1～10である請求項第1項または第2項記載の経皮吸収促進組成物。

4. 次の成分（a）、（b）、（c）および（d）を含有することを特徴とする経皮吸収製剤。

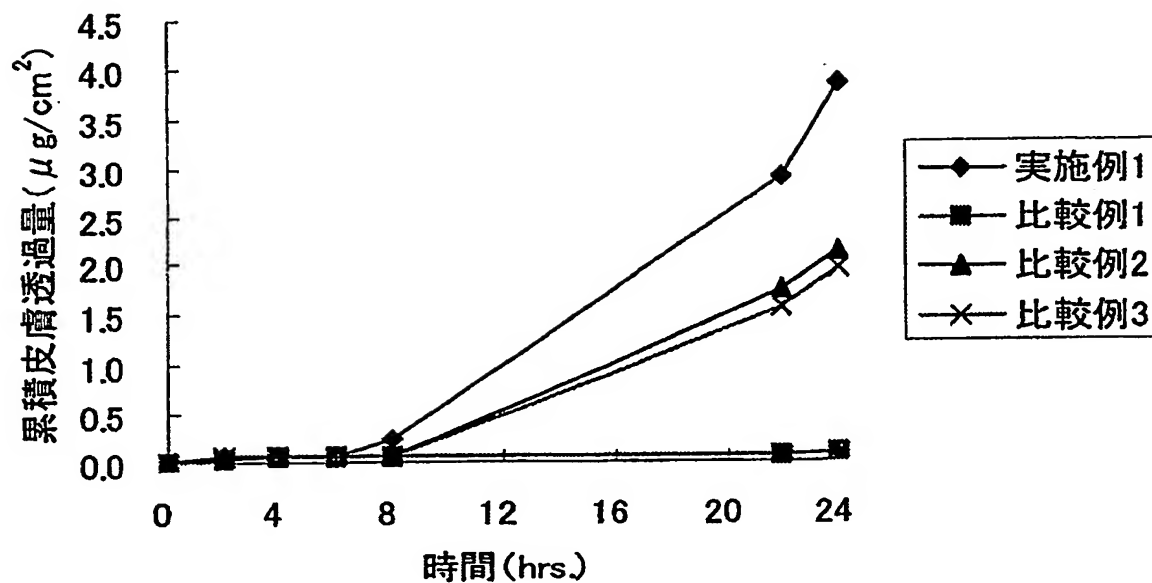
20           （a）プロピレングリコール  
            （b）ポリオール脂肪酸エステル  
            （c）ラウロマクロゴール  
            （d）薬剤

- 25           5. 成分（d）の薬剤が、比較的親油性の高い薬剤である請求項第4項記載の経皮吸収製剤。

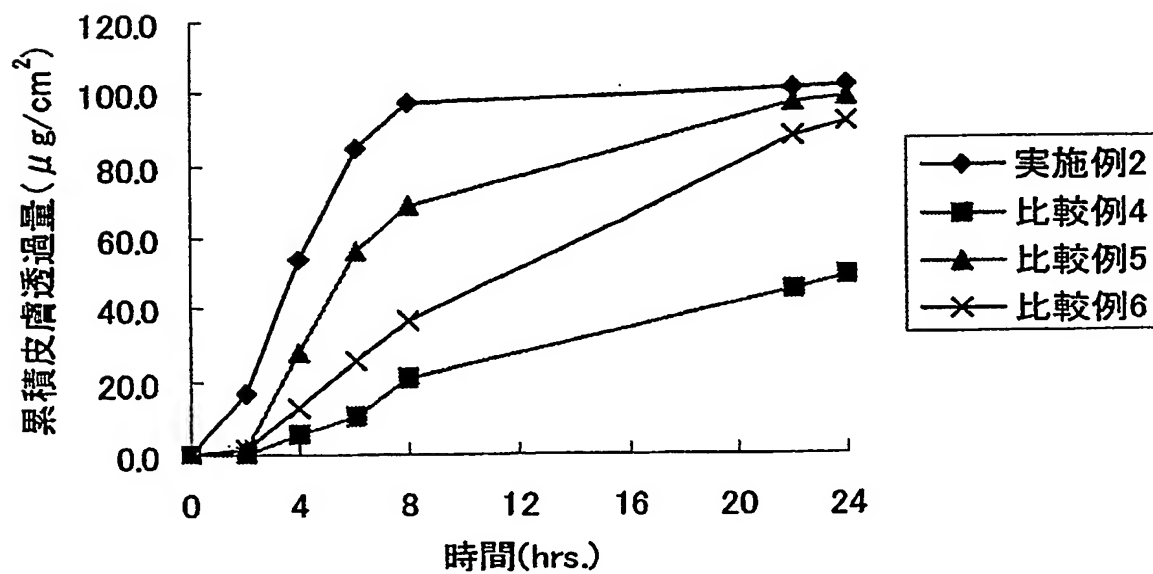
6. 剤形が、軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤、ゲル状クリーム剤、液剤、ローション剤、エアゾール剤、リニメント剤、プラスター剤、パップ剤、リザーバー型パッチである請求項第4項または第5項記載の経皮吸収製剤。
- 5 7. 基本的に成分(a)～(d)より構成される、均一液状の液剤。
8. 成分(a)～(d)と、油性基剤よりなる油性軟膏剤または油性クリーム剤。
- 10 9. 請求項第4項または第5項記載の経皮吸収製剤を皮膚に適用し、経皮吸収製剤中の薬剤の経皮吸収を促進させる方法。

1 / 1

第 1 図



第 2 図



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/08400

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> A61K47/34, A61K47/10, A61K47/14, A61K9/06, A61K9/08,  
A61K9/12, A61K9/70

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> A61K47/34, A61K47/10, A61K47/14, A61K9/06, A61K9/08,  
A61K9/12, A61K9/70

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	JP 2003-93152 A (Lion Corp.), 02 April, 2003 (02.04.03), Full text; page 14, prescription 24 (Family: none)	1-8
X	JP 10-182450 A (SSP Co., Ltd.), 07 July, 1998 (07.07.98), Full text; pages 5 to 6, example 4 (Family: none)	1-8
X	JP 7-285861 A (Dott Research Laboratory), 31 October, 1995 (31.10.95), Full text; examples 5, 6, 10 (Family: none)	1-8

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search  
07 October, 2003 (07.10.03)

Date of mailing of the international search report  
28 October, 2003 (28.10.03)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/08400

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 62-238216 A (Otsuka Pharmaceutical Factory, Inc.), 19 October, 1987 (19.10.87), Full text (Family: none)	1-8
A	JP 6-239740 A (Hiroshi HIBINO), 30 August, 1994 (30.08.94), Full text; example 1 (Family: none)	1-8
A	JP 5-934 A (Pola Chemical Industries Inc.), 08 January, 1993 (08.01.93), Full text; examples (Family: none)	1-8
A	JP 3-197423 A (Shiseido Co., Ltd.), 28 August, 1991 (28.08.91), Full text (Family: none)	1-8
A	JP 2001-26553 A (Lion Corp.), 30 January, 2001 (30.01.01), Full text (Family: none)	1-8
A	JP 5-178763 A (Nippon Sarfactant Kogyo Kabushiki Kaisha), 20 July, 1993 (20.07.93), Full text; example 21 (Family: none)	1-8
A	WO 99/33458 A1 (DAIICHI PHARM.CO., LTD.), 08 July, 1999 (08.07.99), Full text; tables 1 to 6 & AU 9916899 B & EP 1043020 A1	1-8
A	WO 99/1137 A1 (TEIKOKU SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA), 14 January, 1999 (14.01.99), Full text; pharmaceutical preparation examples 1, 6 & JP 11-21240 A & AU 9879360 B & EP 958823 A1 & US 6299888 A	1-8
A	EP 97374 A1 (SHIONOGI & CO., LTD.), 04 January, 1984 (04.01.84), Full text & GB 2122087 A & JP 58-225009 A & AU 8316150 B	1-8
A	WO 01/76561 A2 (NOVARTIS AG.), 18 October, 2001 (18.10.01), Full text & FR 2807658 A1 & AU 2001/50420 B & EP 1272163 A2 & US 2003/133984 A	1-8

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/08400

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 9

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claim 9 involve method for treatment of the human body by surgery or therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐

No protest accompanied the payment of additional search fees.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K47/34, A61K47/10, A61K47/14, A61K9/06, A61K9/08, A61K9/12, A61K9/70

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K47/34, A61K47/10, A61K47/14, A61K9/06, A61K9/08, A61K9/12, A61K9/70

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P, X	JP 2003-93152 A (ライオン株式会社) 2003. 04. 02 文献全体、 p. 14処方24 (ファミリーなし)	1-8
X	JP 10-182450 A (エスエス製薬株式会社) 1998. 07. 07 文献全 体、p. 5-6実施例 4 (ファミリーなし)	1-8

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

07. 10. 03

国際調査報告の発送日

23.10.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

大久保元浩



4C

8828

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 7-285861 A (有限会社ドット) 1995. 10. 31 文献全体、実施 例 5, 6, 10 (ファミリーなし)	1-8
A	JP 62-238216 A (株式会社大塚製薬工場) 1987. 10. 19 文献全体 (ファミリーなし)	1-8
A	JP 6-239740 A (日比野寛) 1994. 08. 30 文献全体、実施例 1 (ファミリーなし)	1-8
A	JP 5-934 A (ポーラ化成工業株式会社) 1993. 01. 08 文献全体、 実施例 (ファミリーなし)	1-8
A	JP 3-197423 A (株式会社資生堂) 1991. 08. 28 文献全体 (ファミリーなし)	1-8
A	JP 2001-26553 A (ライオン株式会社) 2001. 01. 30 文献全体 (ファミリーなし)	1-8
A	JP 5-178763 A (日本サーファクタント工業株式会社) 1993. 07. 20 文献全体、実施例 21 (ファミリーなし)	1-8
A	WO 99/33458 A1 (DAIICHI PHARM CO LTD) 1999. 07. 08 文献全体、表 1-6 & AU 9916899 B & EP 1043020 A1	1-8
A	WO 99/1137 A1 (TEIKOKU SEIYAKU KK) 1999. 01. 14 文献全体、 製剤例 1, 6 & JP 11-21240 A & AU 9879360 B & EP 958 823 A1 & US 6299888 A	1-8
A	EP 97374 A1 (SHIONOGI & CO LTD) 1984. 01. 04 文献全体 & GB 2122087 A & JP 58-225009 A & AU 8316150 B	1-8
A	WO 01/76561 A2 (NOVARTIS AG) 2001. 10. 18 文献全体 & FR 2807658 A1 & AU 2001/50420 B & EP 1272163 A2 & US 2003/133984 A	1-8

## 第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 9 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、

請求の範囲9は、治療による人体の処置方法に関する態様を含むものであって、PCT 第17条(2)(a)(i) 及びPCT規則39.1(iv) の規定により、この国際調査機関が国際調査を行うことを要しない対象に係るものである。

2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。